

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

AP

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/485, 47/02, 47/06	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/35679 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. August 1998 (20.08.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00556		(81) Bestimmungsstaaten: AL, BG, BY, CZ, HU, MK, NO, PL, RO, RU, SI, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Februar 1998 (03.02.98)		
(30) Prioritätsdaten: 197 05 537.0 14. Februar 1997 (14.02.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Salzufer 16, D-10587 Berlin (DE).		
(72) Erfinder: RAFFELSBERGER, Bernd; Weiherweg 8a, D-79194 Gundelfingen (DE).		
(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw.; Gödecke AG, Patentwesen, Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg (DE).		

(54) Title: STABILIZATION OF NALOXONHYDROCHLORID

(54) Bezeichnung: STABILISIERUNG VON NALOXONHYDROCHLORID

(57) Abstract

The invention relates to a method of stabilizing naloxone and salts thereof by preventing dimerization of naloxone to 2,2'-dinaloxone by means of suitable stabilizers, specially sulfur dioxide and sodium sulfite.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Stabilisierung von Naloxon und von dessen Salzen durch Verhinderung der Dimersierung des Naloxons zu 2,2'-Dinaloxon mittels geeigneter Stabilisatoren, insbesondere Schwefeldioxid und Natriumsulfit.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

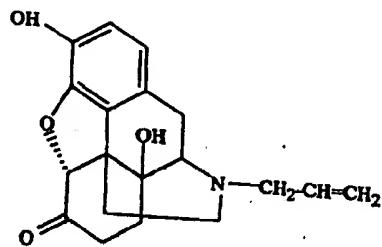
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Leitland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NB	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Stabilisierung von Naloxonhydrochlorid**BESCHREIBUNG**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Stabilisierung von Naloxon in Lösungen, besonders in sauren wässrigen Lösungen, sowie in festen oder halbfesten Stoffgemischen, insbesondere Arzneimitteln. Die Erfindung betrifft weiterhin Stoffgemische, insbesondere Arzneimittel-formen, welche einen Stabilisator enthalten, der die Dimerisierung des Naloxons zu Bisnaloxon verhindert.

Naloxon, {(-)12-allyl-7,7a,8,9-tetrahydro-7,3a-dihydroxy-4aH-8,9c-iminoethanophenathro[4,5-bcd]furan-5,6H-on} ist ein Morphinantagonist (Narcanti®) der Formel



aus der Gruppe der Phenanthrenalkaloide.

Bisher ist man davon ausgegangen, daß Naloxon und seine Salze wie z.B das Hydrochlorid ziemlich stabile Verbindungen sind, die auch in sauren Lösungen und unter dem Einfluß von Radikalbildnern wie z.B. Sauerstoff keiner nennenswer-

ten Zersetzung (Oxidation, Dimerisierung, Umlagerung etc.) unterliegen.

Neuere Langzeituntersuchungen haben jedoch gezeigt, daß Naloxon, im Gegensatz zur etablierten Ansicht der Fachwelt,
5 ein Stoff ist, der unter ungünstigen Bedingungen z.B. solche, die die Radikalbildung unterstützen, insbesondere zu unerwünschten intramolekularen Reaktionen neigt, aber auch mit Begleitstoffen reagieren kann. Der chemische Ablauf dieser Reaktionen ist noch nicht genauer untersucht, so daß
10 deren Verhinderung sich vorerst auf empirische Ansätze und Versuche stützen muß.

Es wird derzeit angenommen, daß sich in einer selektiv verlaufenden Reaktion gemäß Formelschema I dimere Naloxonderivate und hierbei insbesondere das 2,2'-Bisnaloxon bilden.
15 Diese Reaktion wird nach unveröffentlichten Untersuchungen durch in der Lösung zusätzlich anwesende, stickstoffhaltige organische Verbindungen begünstigt. Ausgelöst wird diese Dimerisierung wahrscheinlich durch oxidierend wirkende Stoffe und/oder Radikale, die in geringen Mengen immer vorhanden sind. Die spontan und selektiv verlaufende Bildung von Bisnaloxon ist in der Literatur bisher nicht beschrieben und ist speziell in wässriger, saurer Lösung überraschend, da die Bildung dimerer Verbindungen verwandter Substanzklassen in der Regel ziemlich drastische Reak-
20 tionsbedingungen und alkalisches Milieu erfordert, bzw. die Anwendung von stark oxidierend wirkenden Enzymen verlangt.
25

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die unerwünschte intramolekulare Umsetzung zu Bisnaloxon, aber auch die intermolekularen Reaktionen des Naloxons mit Begleitstof-
30 fen, zu verhindern und somit das Naloxon und dessen Salze insbesondere als Wirkstoff in festen und flüssigen Arznei-mittelformen wirksam zu stabilisieren.

Zur Lösung dieser Aufgabe wurden zunächst Modellreaktionen entwickelt, die (ebenso wie die spontan ablaufende Dimerisierung von Naloxon) zu Bisnaloxon führen. Im Gegensatz zur spontan ablaufenden Dimerisierung, die unter Stressbedingungen in der Regel nach Ablauf von einigen Wochen beobachtet werden kann, sollten diese Modellreaktionen im Zeitrahmen von einigen Stunden bis Tagen in gleicher Weise ablaufen. In einem zweiten Schritt wurde dann untersucht auf welche Weise die induzierten Nebenreaktionen möglichst quantitativ unterdrückt werden können.

Als geeignete Modellreaktionen haben sich das mehrstündige Erhitzen von salzsauren Naloxonhydrochloridlösungen auf 70°C, die Oxidation der Lösung mit einer verdünnten Kaliumpermanganatlösung im sauren Bereich, die Oxidation mit einer Aufschlämmung von Eisen(III)oxid in salzsaurer Lösung, das Erhitzen der Lösung in Gegenwart von Azobisisobutyronitril, sowie das Bestrahlen einer azobisisobutyronitrilhaltigen Naloxonhydrochloridlösung mit intensivem Tageslicht erwiesen. Alle Reaktionen führten zunächst sehr selektiv zur Bildung von Bisnaloxon in Mengen von ca. 5 - 10%, die Bestrahlung der Lösung ergab bis zu 40% Bisnaloxon. Bei längerer Dauer der Reaktion und unter drastischeren Bedingungen traten dann naturgemäß auch andere Umwandlungsprodukte des Naloxonhydrochlorids auf.

Im Rahmen der umfangreichen Untersuchungen wurde die inhibierende Wirkung einer ganzen Reihe von Substanzen geprüft. Diese Substanzen wurden naloxonhydrochlorihaltigen Lösungen in definierten Mengen zugesetzt und die jeweils erhaltenen Mischungen einer oder mehreren Modellreaktionen unterworfen.

Zunächst wurden typische Radikalfänger bzw. Antioxidantien eingesetzt. Die Wirksamkeit der Inhibitoren wurde anhand der verzögerten bzw. nicht beobachteten Bildung von Bisna-

loxon getestet. Zur Quantifizierung von Bisnaloxon in naloxonhydrochloridhaltigen Lösungen wurden speziell hierfür geeignete HPLC-Methoden und HPTLC-Methoden entwickelt.

Als überraschend bereits in äußerst geringen Konzentrationen als Stabilisatoren wirksam erwiesen sich Antioxidantien wie Schwefeldioxid, Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Ascorbinsäure und deren Derivate und Tocopherol sowie dessen wasser- und fettlöslichen Derivate wie z. B. Tocoferolan® oder Tocopherolacetat. Aber auch Sulfite, Bisulfite und Hydrogensulfite von Kalium-, Calcium und anderen Metallen zeigen eine gute, die Dimerisierung inhibierende Wirkung.

Erstaunlicherweise waren aber auch Verbindungen wirksam, deren antioxidative und Radikalfängerwirkung sonst kaum zum Tragen kommt oder überhaupt nicht bekannt ist:

PHB-Ester, BHA, BHT, Gallate sowie niedere Fettsäuren, wie Ameisen-, Essig-, und Propionsäure, Fruchtsäuren, wie z.B. Äpfel-, Fumar-, Milch-, Citronen-, und Weinsäure, aber auch Phosphorsäuren wie z.B. Orthophosphorsäure, Sorbin- und Benzoësäure sowie deren Salze, Ester, Derivate und isomere Verbindungen, Ascorbylpalmitat, Lecithine, ein- und mehrfach hydroxylierte Benzolabkömmlinge, wie z.B. Phenol, Hydrochinon oder Kresol, Äthylendiamintetraessigsäure und deren Salze, Citraconsäure, Cystein, L-Cystin, Conidendrine, Diäthylcarbonate, Methylendioxyphenole, Kephaline, β,β' -Dithiopropionsäure, Biphenyl und andere PhenylDerivate.

Schwach inhibierend sind Salze der Salpeter- und salpetrigen Säure.

Durch Zugabe der angegebenen Inhibitoren in den geeigneten Konzentrationen, die sich mittels der beschriebenen Kurztests für die jeweilige Zusammensetzung rasch und zuverlässig feststellen lassen, lässt sich Naloxon insbesondere

in Arzneimitteln, die weitere Hilfs- und Wirkstoffe enthalten, hervorragend und sicher stabilisieren.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Stabilisierung von Naloxon und von dessen Salzen,
5 insbesondere in flüssigen oder festen Arzneimittelformen, dadurch gekennzeichnet, daß man einen organischen oder anorganischen Stabilisator in einer Menge zugibt, welche die Dimerisierung des Naloxons zu Bisnaloxon verhindert. In der Regel reicht von den oben beschriebenen Stabilisatoren
10 eine Menge von 0.001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse des Naloxon-Stoffgemisches, aus. Besonders bevorzugte Stabilisatoren sind Schwefeldioxid, bzw. schweflige Säure und deren pharmakologisch verträgliche Salze, insbesondere deren Alkali- oder Erdalkalisalze.
15 Bei vorzugsweise wässrigen Lösungen wird der Stabilisator möglichst in wasserlöslicher Form z.B. als Salz zugegeben. In festen oder halbfesten Arzneimittelformen sollte der Stabilisator fein dispergiert werden, um sicherzustellen, dass er in möglichst enger Verbindung mit dem Naloxon seine
20 Schutzwirkung voll entfalten kann.
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind feste, halbfeste oder flüssige Arzneimittelformen enthaltend Naloxon oder ein pharmakologisch annehmbares Salz des Naloxons, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelformen einen die Dimerisierung des Naloxons verhindernden Stabilisator in einer
25 Konzentration von 0.001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0.001 bis 1 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 0.5 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse des Stoffgemisches enthalten.
Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand von
30 Beispielen näher erläutert. Sie sollen die vorliegende Erfindung jedoch in keiner Weise einschränken.

Beispiel 1

61,15 mg Naloxonhydrochlorid werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird in einem verschlossenen Glasfläschchen bei 40°C gelagert. Diese Lagertemperatur entspricht der in den ICH-Richtlinien zur Stabilitätsprüfung von Arzneimitteln vorgeschriebenen Temperatur für Streßstabilitätsprüfungen. Nach 15 Tagen bzw. 2 Monaten wird der Bisnaloxongehalt der Lösung mittels HPLC bestimmt. Figur 2 zeigt, daß der Bisnaloxongehalt von <0.01% in der Ausgangslösung nach 2 Monaten auf 0.2% angestiegen ist.

Beispiel 2

61,15 mg Naloxonhydrochlorid werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird in einem verschlossenen Glasfläschchen auf 70°C erwärmt und die Bildung von Bisnaloxon mittels HPLC über mehrere Tage gemessen. Figur 2 zeigt, daß der Gehalt an Bisnaloxon innerhalb von 9 Tagen auf ca. 3 %, bezogen auf eingesetztes Naloxon, ansteigt.

Beispiel 3

61,15 mg Naloxonhydrochlorid werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Man setzt der Lösung a) 0,8 mg Eisen(III)oxid zu (Reihe 1), einer in gleicher Weise bereiteten Naloxonhydrochloridlösung in Wasser setzt man b) 0,8 mg Azobisisobutyronitril (AIBN) (Reihe 2) und einer weiteren Lösung c) 0,85 mg Kaliumpermanganat (Reihe 3) zu. Die Lösungen werden in verschlossenen Glasfläschchen gelagert. Die Lösungen a) und c) werden bei Raumtemperatur gelagert, Lösung b) wird auch bei Raumtemperatur gelagert, zusätzlich wird die Lösung aber in einem Lichtschränk mit tageslichtähnlichem Licht bestrahlt. Figur 3 zeigt, daß sich in allen Lösungen beträchtliche Mengen von Bisnaloxon bilden.

Beispiel 4

- Man stellt vier Lösungen von Naloxonhydrochlorid in destilliertem Wasser, wie im Beispiel 1 beschrieben, her. Zur Lösung A werden 10,1 mg Ascorbinsäure, zur Lösung B 9,8 mg 5 Natriumsulfit, zur Lösung C 9,5 mg Natriumbisulfit und zur Lösung D 20,6 mg Tocopherolacetat zugegeben. Die Lösungen werden in verschlossene Glasfläschchen abgefüllt und wie im Beispiel 2 beschrieben mehrere Tage auf 70°C erwärmt.
- Mittels chromatographischer Methoden wird die Bildung von 10 Bisnaloxon bestimmt. Figur 4 zeigt, daß die genannten Substanzen alle einen inhibierenden Effekt besitzen. Möglicherweise ist dieser bei der Ascorbinsäure aufgrund der bekannten pH- und Temperaturlabilität der Substanz hier 15 weniger ausgeprägt als bei den anderen verwendeten Verbindungen.

Dieses Beispiel belegt, daß die vorgeschlagenen Stoffe in der Lage sind, die Bildung von Bisnaloxon in sauren Naloxonhydrochloridlösungen zu verhindern.

Beispiel 5

- 20 Man stellt vier Lösungen von Naloxonhydrochlorid in destilliertem Wasser, wie im Beispiel 1 beschrieben, her. Zu den Lösungen setzt man jeweils soviel Natriumbisulfit zu, daß daraus Lösungen resultieren, die 0,001 Gew% Bisulfit (=Lösung E), 0,01 Gew% Bisulfit (=Lösung F), 0,1 Gew% 25 Bisulfit (=Lösung G) und 1 Gew% Bisulfit (=Lösung H) enthalten. Man unterwirft diese Lösungen der im Beispiel 3 unter c) genannten Modellreaktion, d.h. der Oxidation mit geringen Mengen Kaliumpermanganat bei Raumtemperatur. Figur 5 zeigt, daß in Abhängigkeit von der Bisulfitkonzentration ein unterschiedlich stark ausgeprägter inhibierender Effekt nachweisbar ist. Bisulfitkonzentrationen um und unter 30 0,01 % inhibieren in dieser Modellreaktion nur schwach bis gar nicht, über 0,01 % dagegen deutlich.

Beispiel 6

Man stellt vier Lösungen von Naloxonhydrochlorid in destilliertem Wasser, wie im Beispiel 1 genannt, her. Zu den Lösungen gibt man jeweils soviel Natriumbisulfit, daß daraus Lösungen resultieren, die 0,001 Gew% Bisulfit (=Lösung I), 0,01 Gew% Bisulfit (=Lösung K), 0,1 Gew% Bisulfit (=Lösung L) und 0,2 Gew% Bisulfit (=Lösung M) enthalten. Man unterwirft diese Lösungen der im Beispiel 2 beschriebenen Modellreaktion, d.h. erwärmt die Lösungen über mehrere Tage auf 70°C. Figur 6 zeigt, daß bei allen Bisulfitkonzentrationen ein inhibierender Effekt nachweisbar ist, der je nach Bisulfitkonzentration unterschiedlich stark ausgeprägt, aber in jedem Fall nachweisbar ist.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Stabilisierung von Naloxon und von dessen Salzen insbesondere in flüssigen oder festen Arzneimittelformen, dadurch gekennzeichnet, daß man einen organischen oder anorganischen Stabilisator in einer Menge zugibt, welche die Dimerisierung des Naloxons zu 2,2'-Dinaloxon inhibiert.
5
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator mindestens eine Verbindung aus der Gruppe:
10 Schwefeldioxid, Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Ascorbinsäure und deren Derivate und Tocopherol sowie dessen wasser- und fettlöslicher Derivate wie z. B. Tocoferolsolan® oder Tocopherolacetat, Sulfite, Bisulfite und Hydrogensulfite von Alkali- Erdalkali- und anderen Metallen, PHB-Ester, BHA, BHT, Gallate sowie niedere Fettsäuren, Fruchtsäuren,
15 Phosphorsäuren, Sorbin- und Benzoesäure sowie deren Salze, Ester, Derivate und isomere Verbindungen, Ascorbylpalmitat, Lecithine, ein- und mehrfach hydroxylierte Benzolabkömmlinge, Äthylendiamintetraessigsäure und deren Salze, Citraconsäure, Cystein, L-Cystin, Conidendrine, Diäthylcarbonate, Methylendioxyphenole, Kephaline,
20 B,B'-Dithiopropionsäure, Biphenyl und andere Phenyl-derivate gewählt wird.
25
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew% bezogen auf die Gesamtmasse eingesetzt wird.
30
4. Feste, halbfeste oder flüssige Arzneimittelform enthaltend Naloxon oder ein pharmakologisch annehmbares

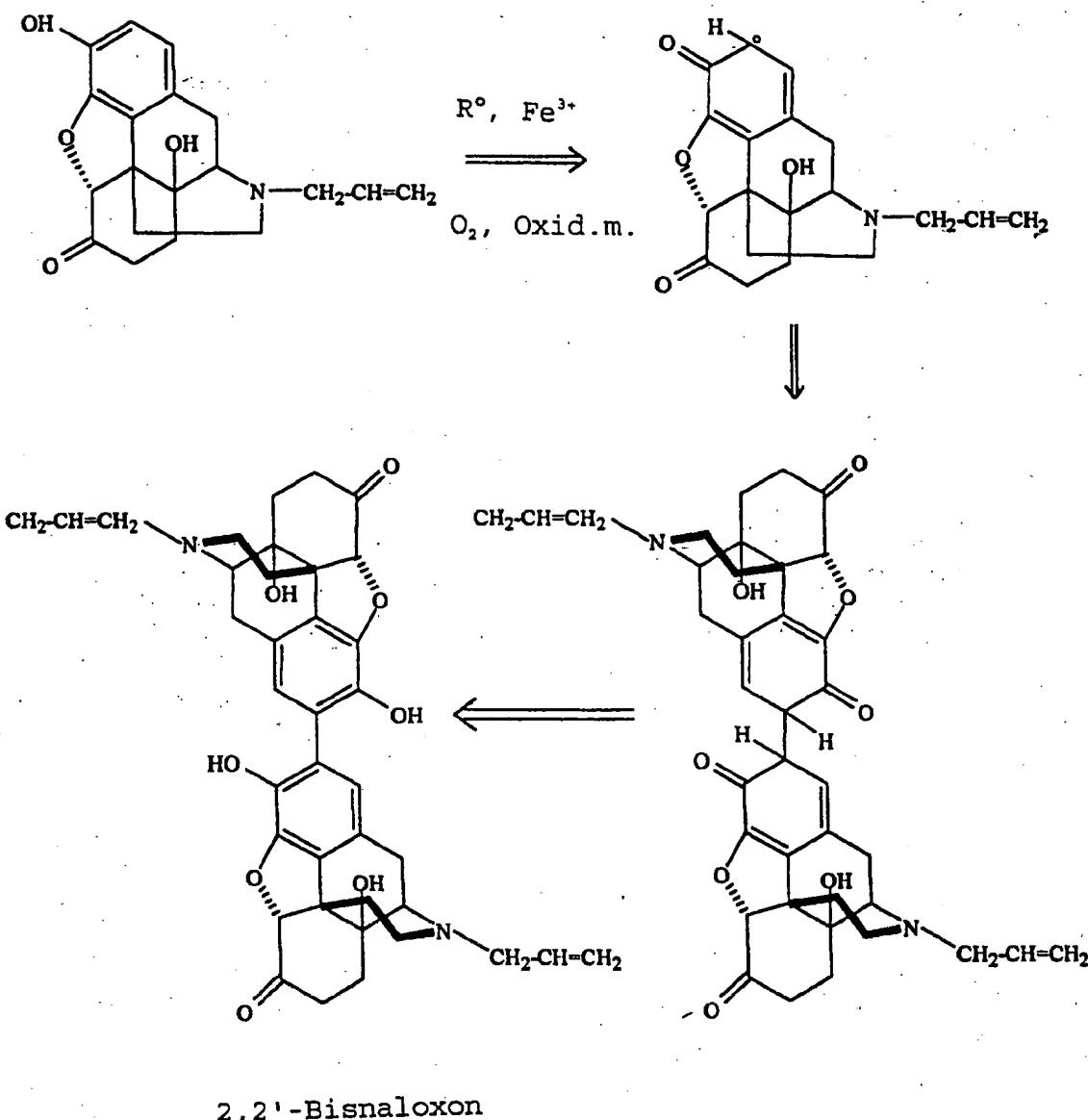
Salz des Naloxons, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelform mindestens einen die Dimerisierung des Naloxons verhindernden Stabilisator in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmasse des Stoffgemisches enthält.

5. Arzneimittelform gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß diese mindestens einen Stabilisator in einer Menge von 0,01 bis 1 Gew.% enthält.
10. Arzneimittelformen gemäß Anspruch 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß diese mindestens einen Stabilisator in einer Menge 0,01 bis 0,5 Gew.% enthält.

15. Verwendung von mindestens einer Substanz aus der Gruppe:
Schwefeldioxid, Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Ascorbinsäure und deren Derivate und Tocopherol sowie dessen wasser- und fettlöslicher Derivate wie z. B. Tocoferolsolan® oder Tocopherolacetat, Sulfite, Bisulfite und Hydrogensulfite von Alkali- Erdalkali- und anderen Metallen, PHB-Ester, BHA, BHT, Gallate sowie niedere Fettsäuren, Fruchtsäuren, Phosphorsäuren, Sorbin- und Benzoesäure sowie deren Salze, Ester, Derivate und isomere Verbindungen, Ascorbylpalmitat, Lecithine, ein- und mehrfach hydroxylierte Benzolabkömmlinge, Äthylendiamintetraessigsäure und deren Salze, Citraconsäure, Cystein, L-Cystin, Conidendrine, Diäthylcarbonate, Methylendioxyphenole, Kephaline, β,β' -Dithiopropionsäure, Biphenyl und andere Phenyl- derivate zur Verhinderung der Dimerisierung von Naloxon.

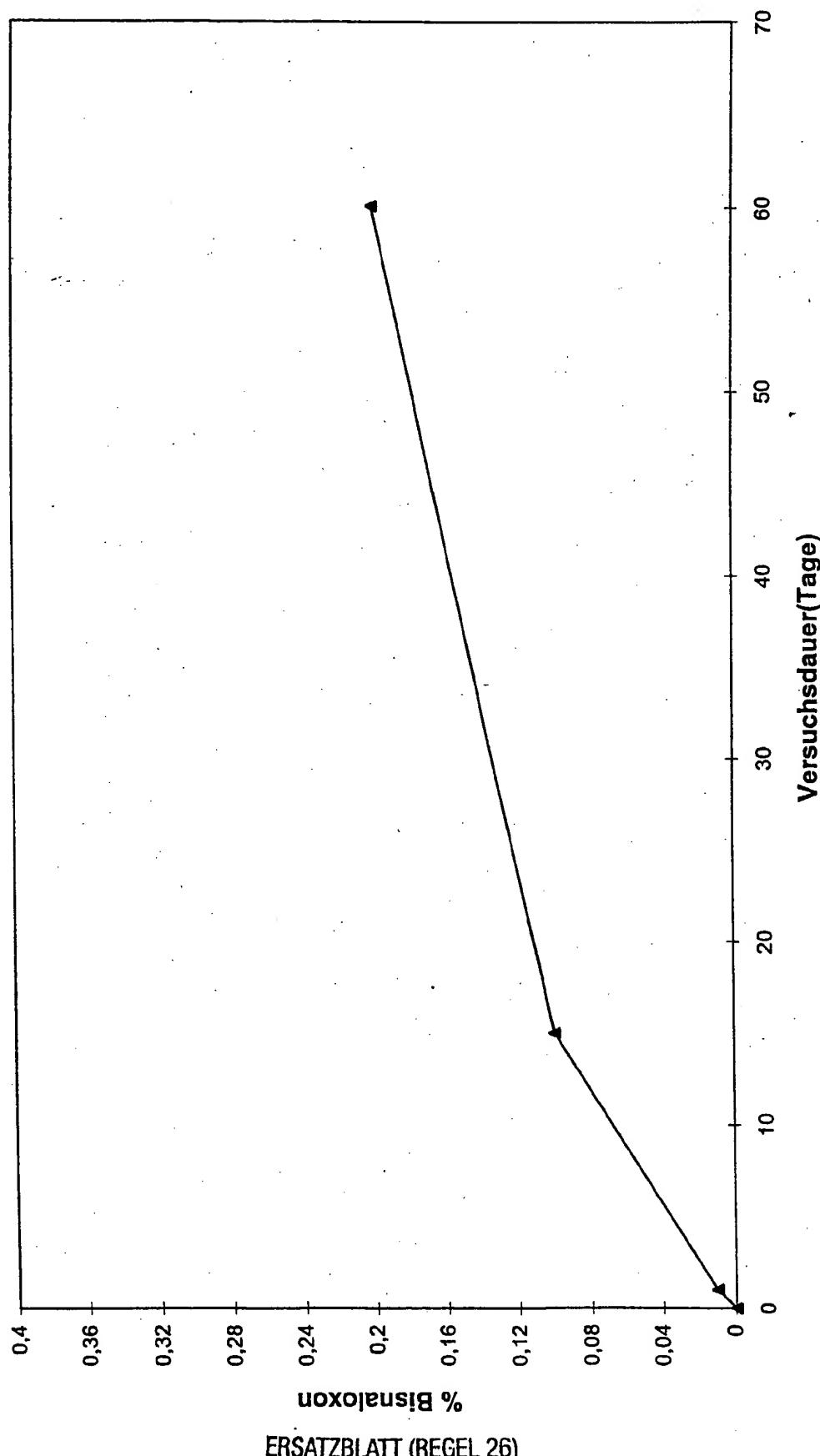
Formelschema 1

Bildung von 2,2'-Bisnaloxon aus Naloxon in wäßrigen,
sauren Lösungen



Figur 2

Bildung von 2,2'-Bisnaloxon aus Naloxonhydrochlorid in wässriger, saurer Lösung bei 40°C

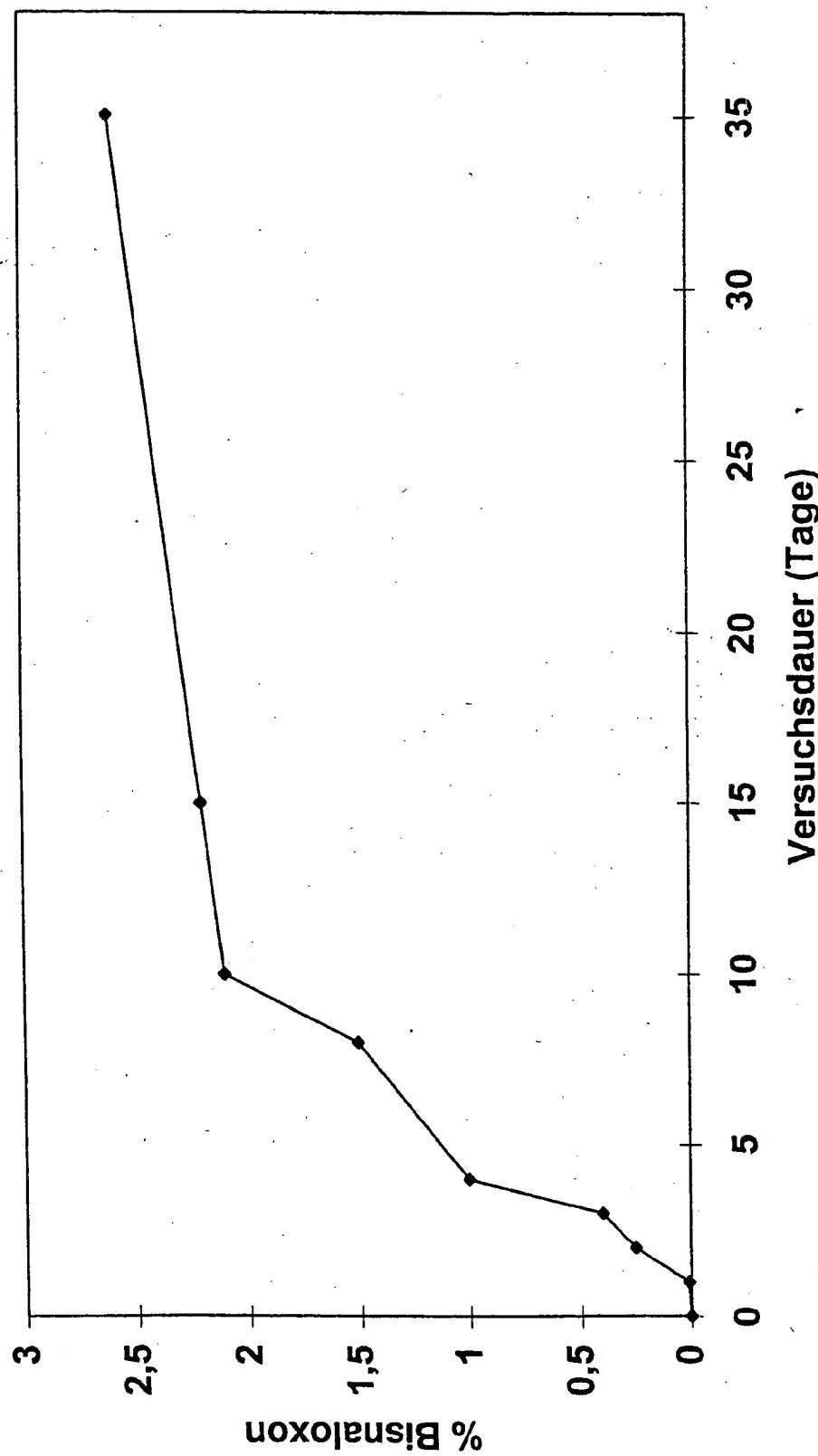


ERSATZBLATT (REGEL 26)

3/7

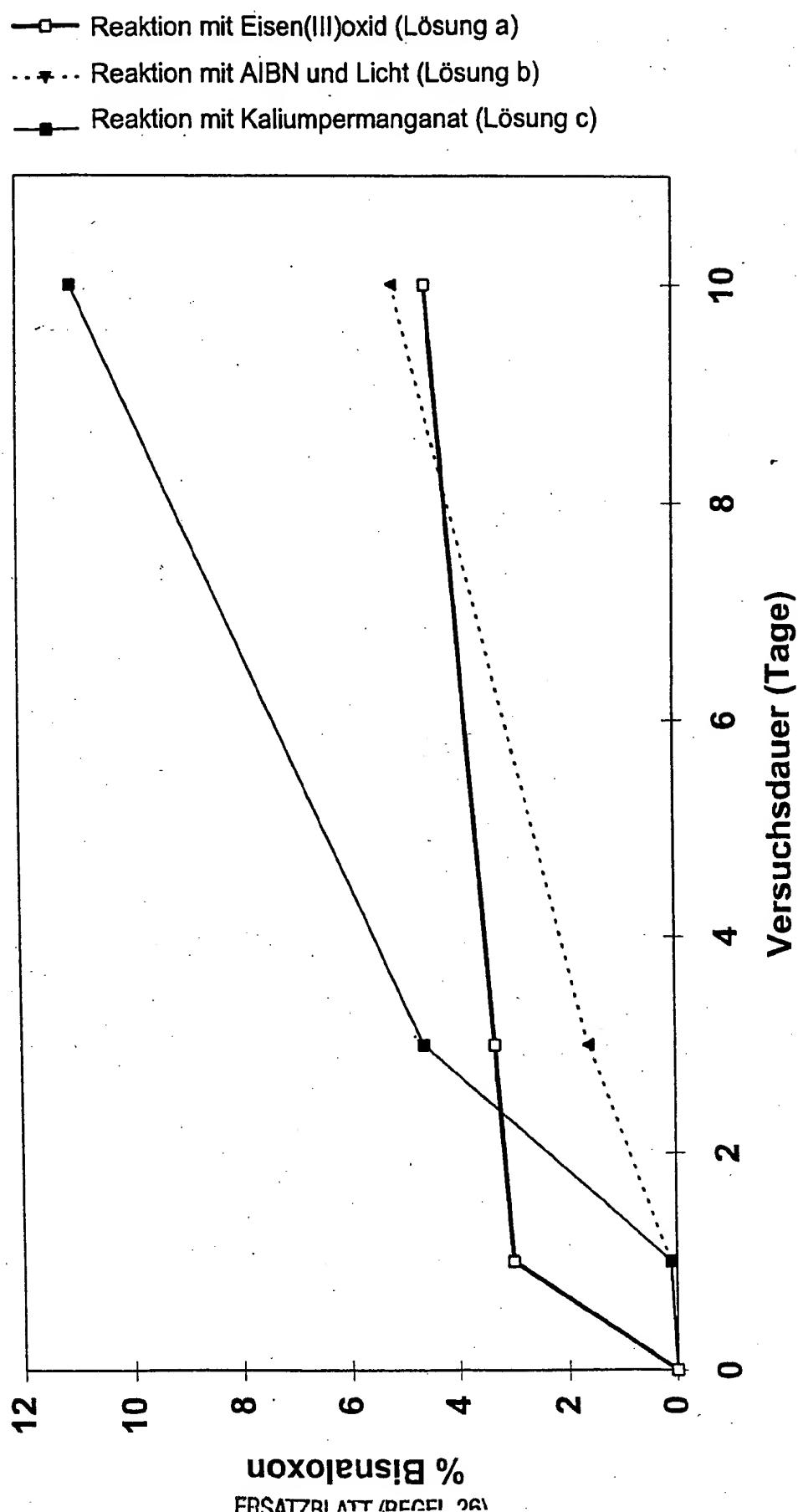
Figur 2a

Bildung von 2,2'-Bisnaloxon aus Naloxonhydrochlorid in wässriger, saurer Lösung



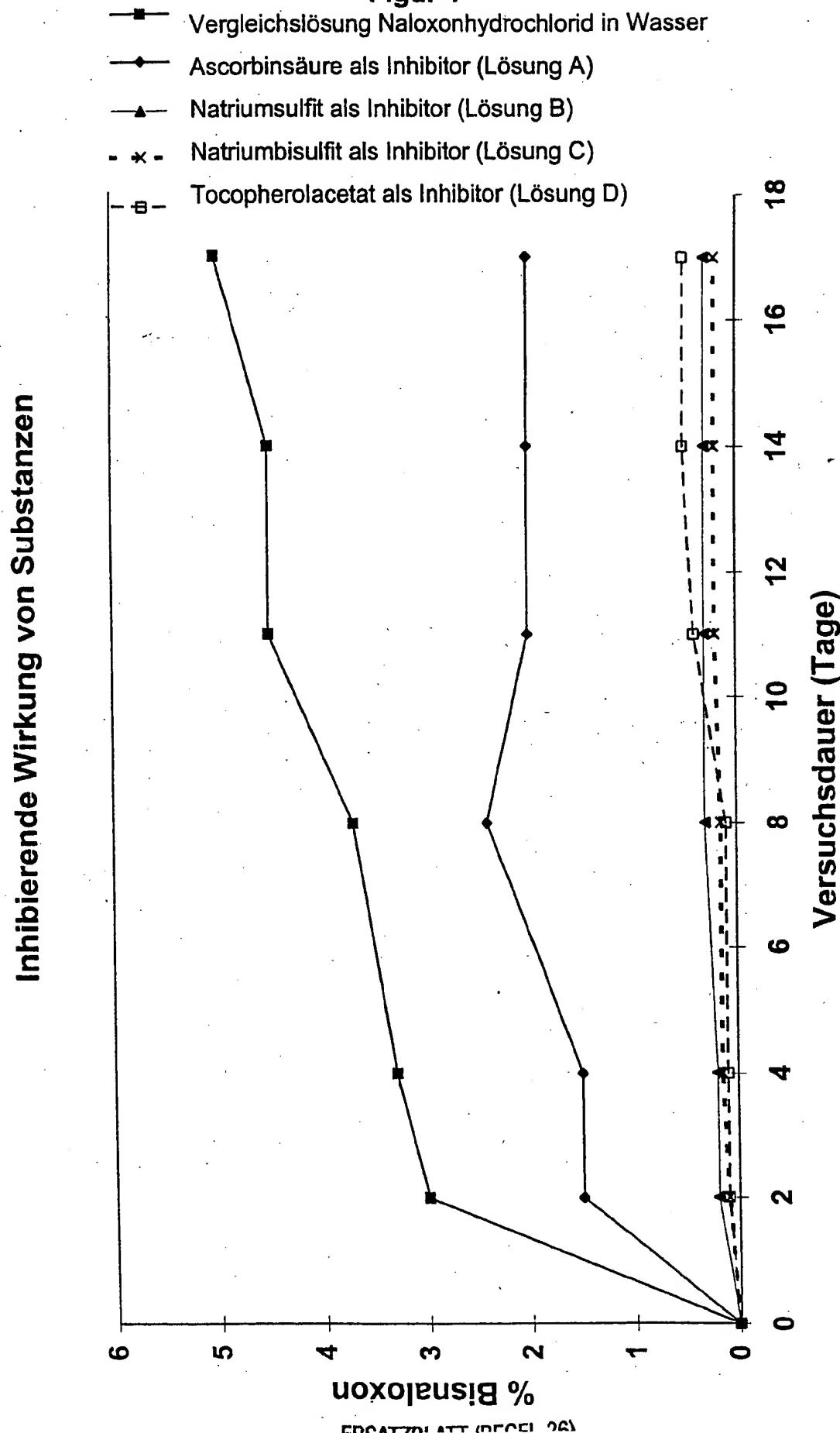
Figur 3

Beispiel 3 - Modellreaktionen

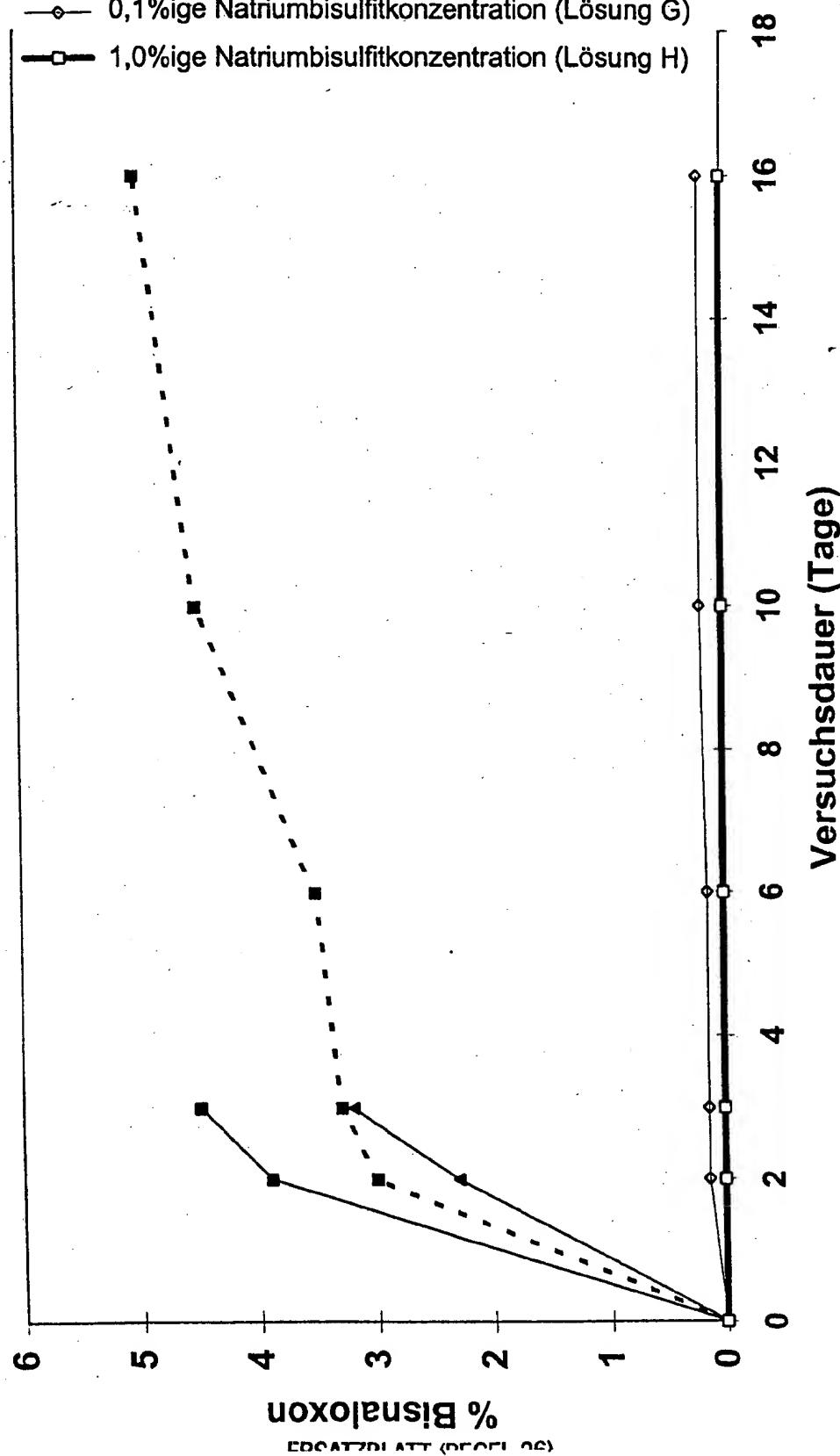


5/7

Figure 4



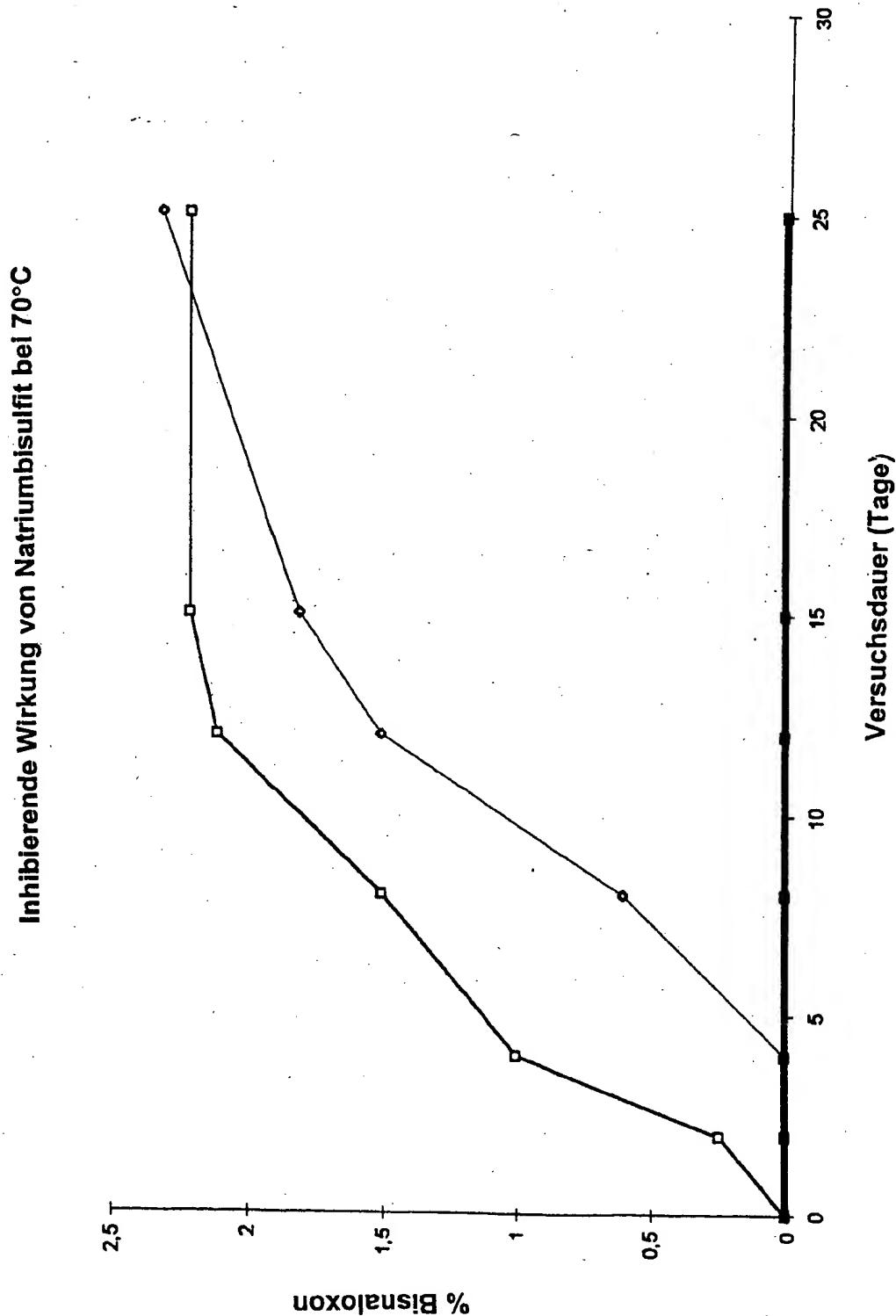
Figur 5

Inhibierende Wirkung von Natriumbisulfit bei oxidierenden Bedingungen

7/7

Figur 6

- Vergleichslösung Naloxonhydrochlorid in Wasser
 - ◆ 0,001%ige Natriumbisulfitkonzentration (Lösung I)
 - 0,01%ige Natriumbisulfitkonzentration (Lösung K)
 - 0,1%ige Natriumbisulfitkonzentration (Lösung L)
 - 0,2%ige Natriumbisulfitkonzentration (Lösung M)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/00556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/485 A61K47/02 A61K47/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 23 850 A (LABTEC GMBH) 11 January 1996 see page 2, line 39 - page 3, line 30 ----	1-7
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9550 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-390229 XP002067438 & JP 07 267 862 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD), 17 October 1995 see abstract ----	4-6 -/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 1998

Date of mailing of the international search report

03/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Authorized officer

Sebastiaan K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/00556

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DINGLEY A.L. ET AL: "Narcan Inhibition of Human Liver Alcohol Dehydrogenase" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 131, no. 1, 1985, pages 299-306, XP002067436 see abstract	4-6
X	HATCH R.C. ET AL: "Effects of Various Known and Potential Cyanide Antagonists and a Glutathione Depletor on Acute Toxicity of Cyanide in Mice" VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, vol. 32, no. 1, 1990, pages 9-16, XP002067437 see page 11; table 1	4-6
P,X	WO 97 33566 A (ALZA CORP) 18 September 1997 see page 5 - page 7; example 2 see claims 13,18,19	4-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 4423850 A	11-01-1996	DE 59500266 D		03-07-1997
		EP 0709088 A		01-05-1996
WO 9733566 A	18-09-1997	AU 2059297 A		01-10-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00556

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K31/485 A61K47/02 A61K47/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 23 850 A (LABTEC GMBH) 11.Januar 1996 siehe Seite 2, Zeile 39 - Seite 3, Zeile 30 ---	1-7
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9550 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-390229 XP002067438 & JP 07 267 862 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD) , 17.Okttober 1995 siehe Zusammenfassung ---	4-6 -/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9.Juni 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/07/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Bevollmächtigter Bediensteter

Seppert K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00556

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4423850 A	11-01-1996	DE 59500266 D EP 0709088 A	03-07-1997 01-05-1996
WO 9733566 A	18-09-1997	AU 2059297 A	01-10-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00556

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DINGLEY A.L. ET AL: "Narcan Inhibition of Human Liver Alcohol Dehydrogenase" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 131, Nr. 1, 1985, Seiten 299-306, XP002067436 siehe Zusammenfassung ---	4-6
X	HATCH R.C. ET AL: "Effects of Various Known and Potential Cyanide Antagonists and a Glutathione Depletor on Acute Toxicity of Cyanide in Mice" VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, Bd. 32, Nr. 1, 1990, Seiten 9-16, XP002067437 siehe Seite 11; Tabelle 1 ---	4-6
P,X	WO 97 33566 A (ALZA CORP) 18.September 1997 siehe Seite 5 - Seite 7; Beispiel 2 siehe Ansprüche 13,18,19 -----	4-6